



P.- 31.362

Nº 983 E

324213

- 7 ABR. 1966

324213

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

e n

E S P A Ñ A

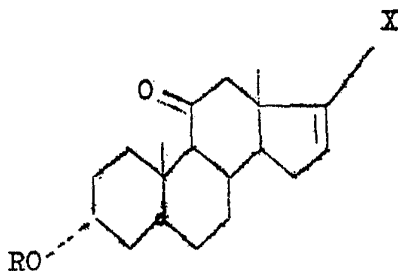
por VEINTE años

a nombre de ROUSSEL-UCLAF, sociedad anónima francesa, establecida en 35 Boulevard des Invalides, París, Francia, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 3-ALFA-OR 11-OXO  
17-HALOGENO 5 BETA-ANDROSTA-16-ENOS"

=====  
El presente invento tiene como objeto un procedimiento de preparación de 17-halógeno esteróides.

El invento tiene más particularmente como objeto un procedimiento de preparación de los 3-alfa-OR 11-oxo  
5 17-halógeno 5 beta-androsta 16-enos de la siguiente fórmula general:



324213

5

en que R representa hidrógeno o un radical acilo, siendo X un halógeno.

10

Los compuestos obtenidos por el procedimiento objeto del invento poseen propiedades farmacodinámicas útiles y ejercen especialmente un efecto neurótropo y depresor del sistema nervioso central.

15

Entre los compuestos obtenidos por el procedimiento objeto del invento, el 3-alfa-hidroxi 11-oxo 17-cloro 5-beta-androsta-16-eno, y sus ésteres entre los cuales especialmente el 3 alfa-acetoxi 11-oxo 17-cloro 5 beta-androsta-16-eno, presentan un interés particular por causa de su apreciable actividad tranquilizadora.

20

El procedimiento de preparación de estos nuevos compuestos objeto del invento está caracterizado principalmente porque se forma selectivamente la hidrazona en posición 17 de un compuesto 3 alfa-OR 11,17-dioxo 5 beta-androstano, guardando R aquí y en lo que sigue la significación antes citada, se somete el 3 alfa-OR 11-oxo 17-hidrazono 5 beta-androstano resultante a la acción de un agente de halogenación y se obtiene el 3 alfa-OR 11-oxo 17-halógeno 5 beta-androsta-16-eno buscado.

25

30

Para preparar el 3 alfa-hidroxi 11-oxo 17-cloro 5 beta-androsta-16-eno, se emplea ventajosamente como agente de halogenación la N-cloro succinimida.

3-II-66

324213



Los ejemplos siguientes ilustran el invento pero sin limitarlo.

Ejemplo 1: Preparación del 3 alfa-hidroxi 11-oxo 17-cloro 5 beta-androsta-16-eno.

5 Etapa A : 3 alfa-hidroxi 11-oxo 17-hidrazono 5 beta-androstando.

Se introducen 5,2 g de 3 alfa-hidroxi 11,17-dioxo 5 beta-androstando, descrito por M. Huang Minlon y Col. J.A.C. S., 76, 2.396 (1954) en 30 cm<sup>3</sup> de etanol y 15 cm<sup>3</sup> de trietilamina y después se añaden 22,5 cm<sup>3</sup> de una solución al 60% de hidrato de hidrazina en agua. Se calienta a reflujo la mezcla de reacción durante 1 hora y 15 minutos agitando.

15 Se vierte seguidamente en agua helada y se extrae con cloruro de metileno.

Se lavan los extractos con agua, se seca, se evapora hasta sequedad bajo vacío y se obtienen 5,4 g (o sea un rendimiento de 99%) de 3 alfa-hidroxi 11-oxo 17-hidrazono 5 beta-androstando, p. de f. = 210°C, que se utiliza tal como está para la etapa siguiente de la preparación.

20 El producto es incoloro, insoluble en agua y es soluble en cloroformo.

Análisis : C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> = 318,45  
25 Calculado : N% 8,79  
Encontrado: 8,8

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

30 Etapa B : 3-alfa-hidroxi 11-oxo 17-cloro 5 beta-androsta-16-eno.



Se disuelven 3 g de 3 alfa-hidroxi 11-oxo 17-hi  
 drazono 5 beta-androstano en 60 cm<sup>3</sup> de piridina anhidra,  
 se añade, gota a gota, al abrigo de la luz una solución de  
 4,5 g de N-cloro succinimida en 60 cm<sup>3</sup> de piridina anhi-  
 dra.

5

Algunos minutos después de la introducción de  
 la N-cloro succinimida, se vierte la mezcla de reacción  
 en agua helada, se añaden algunos cm<sup>3</sup> de bisulfito de so-  
 dio y después se acidifica por adición de ácido clorhídri-  
 co y se extrae con cloruro de metileno.

10

Se lavan los extractos con agua, se seca, se  
 evapora hasta sequedad bajo vacío y se disuelve el resi-  
 duo en cloruro de metileno.

Se cromatografía sobre silicato de magnesio; por  
 elución con cloruro de metileno con 0,5% de acetona se re-  
 coge el producto buscado.

15

Después de recristalización en ciclohexano, se  
 obtienen 1,37 g de 3 alfa-hidroxi 11-oxo 17-cloro 5 beta-  
 -androsta-16-eno, p. de f. = 140°C y después 150°C,

20

$\alpha / \alpha_D^{20} = 76,5^\circ \pm 2$  ( $c = 0,5\%$ , en cloroformo).

El producto se presenta bajo forma de agujas in-  
 coloras, insolubles en agua, poco solubles en ciclohexano,  
 solubles en cloroformo y etanol.

Análisis :  $C_{19}H_{27}O_2Cl = 322,87$

25

Calculado : C% 70,67 H% 8,43 Cl% 10,98

Encontrado : 71,0 8,5 11,2

Espectro I.R.: Caracterizado, además de la banda  
 de ciclohexanona y de la banda de hidroxilo, por la pre-  
 sencia de una banda a 1.595 cm<sup>-1</sup>.

30

Este compuesto no está descrito en la bibliogra

324213

-7 AB



fía.

Ejemplo 2: Preparación del 3 alfa-acetoxi 11-oxo  
17-cloro 5 beta-androsta-16-eno.

Se introducen 165 mg de 3 alfa-hidroxi 11-oxo  
5 17-cloro 5 beta-androsta-16-eno en 2 cm<sup>3</sup> de piridina an-  
hidra, se añade 1 cm<sup>3</sup> de anhídrido acético y se agita du-  
rante 16 horas a la temperatura ambiente.

Se vierte seguidamente en agua helada la mezcla  
de reacción, se acidifica por adición de ácido clorhídri-  
10 co N y se extrae con cloruro de metileno.

Se lavan los extractos con agua, con una solu-  
ción de ácido clorhídrico N, y después con una solución  
saturada de bicarbonato de sodio y finalmente con agua.

Se seca, se evapora hasta sequedad bajo vacío y  
15 después se cristaliza el residuo en etanol y se obtienen  
130 mg de 3 alfa-acetoxi 11-oxo 17-cloro 5 beta-androsta-  
-16-eno, p. de f. = 137°C.

El producto se presenta bajo forma de agujas in-  
coloras, solubles en la mayor parte de los disolventes or-  
20 gánicos usuales.

Análisis : C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>O<sub>3</sub>Cl = 364,9

Calculado : C% 69,12 H% 8,01 Cl% 9,72

Encontrado : 69,0 8,0 9,6

Este compuesto no está descrito en la bibliogra-  
25 fía.

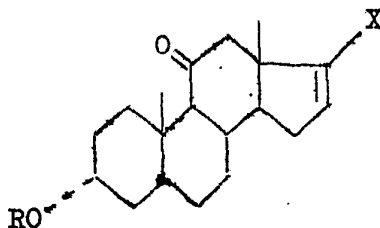
La presente solicitud que corresponde a la pre-  
sentada en Francia, el 16 de Marzo de 1.965, bajo el núme-  
ro P.V. 9.431, se acoge a los beneficios del artículo 51  
del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.



## N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

- 5                   1.- Un procedimiento de preparación de los 3 alfa-OR 11-oxo 17-halógeno 5 beta-androsta-16-enos de la fórmula general siguiente:



en que R representa hidrógeno o un radical acilo, siendo X un halógeno, caracterizado porque se forma selectivamente la hidrazona en posición 17 de un compuesto 3 alfa-OR 11,17-dioxo 5 beta-androstano, guardando R aquí y en lo que sigue la significación antedicha, se somete el 3 alfa-OR 11-oxo 17-hidrazono 5 beta-androstano resultante a la acción de un agente de halogenación y se obtiene el 3 alfa-OR 11-oxo 17-halógeno 5 beta-androsta-16-eno buscado.

- 18                   2.- Un procedimiento de preparación de 3-alfa-OR 11-oxo 17-halógeno 5 beta-androsta-16-enos.

324213

-7-



Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

7 ABR. 1966

P. A.

Alberto de Elzaburu  
For. P. A.

G.D.S.

28-II-66